

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001086

International filing date: 27 January 2005 (27.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-023338  
Filing date: 30 January 2004 (30.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 24 March 2005 (24.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

31. 1. 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年   1 月 3 0 日  
Date of Application:

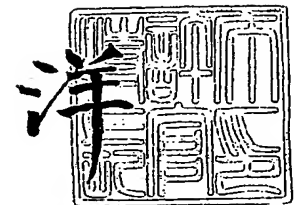
出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 0 2 3 3 3 8  
Application Number:  
[ST. 10/C].:            [ J P 2 0 0 4 - 0 2 3 3 3 8 ]

出 願 人            独立行政法人科学技術振興機構  
Applicant(s):

2 0 0 5 年   3 月   9 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



出証番号   出証特 2 0 0 5 - 3 0 2 0 0 2 9

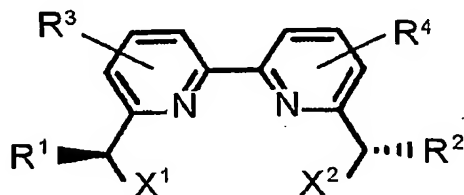
【書類名】 特許願  
【整理番号】 PS04-1626  
【あて先】 特許庁長官殿  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都千代田区神田司町 2-19  
    【氏名】 小林 修  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都文京区本郷 6-26-1-701  
    【氏名】 眞鍋 敬  
【特許出願人】  
    【識別番号】 503360115  
    【氏名又は名称】 独立行政法人 科学技術振興機構  
【代理人】  
    【識別番号】 100110249  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 下田 昭  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100113022  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 赤尾 謙一郎  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 205203  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

## 【書類名】特許請求の範囲

## 【請求項 1】

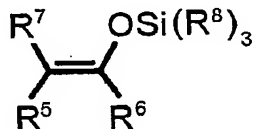
水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で下式(化1)

## 【化1】



(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子、アルキル基又はアリール基を表し、但し、 $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方は炭素数が3以上であり、 $R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子又は炭素数1~4のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、 $X^1$  及び  $X^2$  は、それぞれ同じであっても異なってもよく、 $-OH$ 、 $-SH$ 、又は  $-NHR^9$  (式中、 $R^9$  は水素原子又はアルキル基を表す。)を表す。)で表される配位子又はその対称体と  $MY_n$  で表されるルイス酸(式中、 $M$  は  $Cu$ 、 $Zn$ 、 $Fe$ 、 $Sc$ 、又はランタノイド元素を表し、 $Y$  はハロゲン原子、 $OAc$ 、 $OCOCF_3$ 、 $ClO_4$ 、 $SbF_6$ 、 $PF_6$  又は  $OSO_2CF_3$  を表し、 $n$  は2又は3の整数を表す。)とを混合させて得られる触媒の存在下で、下式(式2)

## 【化2】



(式中、 $R^5 \sim R^7$  は水素原子、脂肪族、炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族もしくは芳香脂族炭化水素基、あるいは複素環基を表し、 $R^8$  は、それぞれ同じであっても異なってもよく、炭化水素基を表す。)で表されるケイ素エノラートとホルムアルデヒドとを反応させることから成る不斉ヒドロキシメチル化合物の製法。

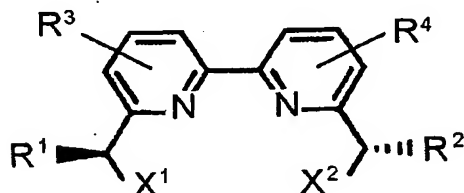
## 【請求項 2】

$R^5$  が水素原子又はアルキル基を表し、 $R^6$  がアルキル基、アルキルアリール基、アリール基又はスルフィドを表し、但し、 $R^5$  と  $R^6$  は共にその一部が芳香族環を形成していてもよい炭素及び任意にヘテロ原子から成る5~6員環を形成してもよく、 $R^7$  が水素原子、アルキル基、アルキルアリール基、又はアリール基を表し、 $R^8$  が、それぞれ同じであっても異なってもよく、アルキル基を表す請求項1に記載の製法。

## 【請求項 3】

下式(化1)

## 【化1】



(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子、アルキル基又はアリール基を表し、但し、 $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方は炭素数が3以上であり、 $R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子又は炭素数1~4

のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、 $X^1$  及び  $X^2$  は、それぞれ同じであっても異なってもよく、 $-OH$ 、 $-SH$ 、又は  $-NHR^9$  (式中、 $R^9$  は水素原子又はアルキル基を表す。)を表す。)で表される配位子又はその対称体と  $MY_n$  で表されるルイス酸 (式中、 $M$  は  $Cu$ 、 $Zn$ 、 $Fe$ 、 $Sc$ 、又はランタノイド元素を表し、 $Y$  はハロゲン原子、 $OAc$ 、 $OCOCF_3$ 、 $ClO_4$ 、 $SbF_6$ 、 $PF_6$  又は  $OSO_2CF_3$  を表し、 $n$  は 2 又は 3 の整数を表す。) とを混合させて得られる触媒。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】不斉ヒドロキシメチル化合物の製法

## 【技術分野】

【0001】

この発明は、不斉ヒドロキシメチル化反応に関し、より詳細には、不斉ヒドロキシメチル化合物の製法及びそのための触媒に関する。

## 【背景技術】

【0002】

Lewis酸存在下でのケイ素エノラートとホルムアルデヒドとの反応は、 $\alpha$ -ヒドロキシメチルカルボニル化合物を合成するための有用な手法である。しかし、触媒的不斉反応の実現は極めて困難であり、高選択性を示す例は報告されていなかった（非特許文献1,2）。

【0003】

【非特許文献1】Manabe, K.; Ishikawa, S.; Hamada, T.; Kobayashi, S. Tetrahedron 2003, 59, 10439.

【非特許文献2】Ozasa, N.; Wadamoto, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. Synlett 2003, 2219.

【非特許文献3】Bolm, C.; Ewald, M.; Felder, M.; Schlingloff, G. Chem. Ber. 1992, 125, 1169.

## 【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

不斉ヒドロキシメチル化反応を高い不斉選択性で進行させる触媒、及びその触媒を用いた不斉ヒドロキシメチル化合物の製法を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0005】

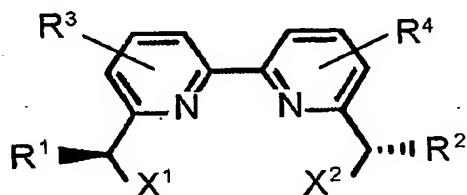
本発明者らは、キラル配位子（非特許文献3）とスカンジウムトリフラートとの組み合わせを用いることにより、触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応が高い不斉選択性で進行することを見出し、本発明を完成させた。この反応では、市販のホルムアルデヒド水溶液（ホルマリン）を直接反応に用いることができる。

本触媒系は、光学活性体合成の有用な手法となり得るだけでなく、水系溶媒中での触媒的不斉反応の発展に重要な指針を与えるものである。

【0006】

即ち、本発明は、水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中で下式(化1)

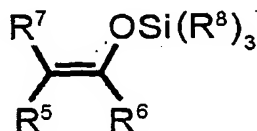
【化1】



(式中、 $R^1$  及び  $R^2$  は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子、アルキル基又はアリール基を表し、但し、 $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方は炭素数が3以上であり、 $R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ同じであっても異なってもよく、水素原子又は炭素数1~4のアルキル基若しくはアルコキシ基を表し、 $X^1$  及び  $X^2$  は、それぞれ同じであっても異なってもよく、 $-OH$ 、 $-SH$ 、又は $-NHR^9$ （式中、 $R^9$  は水素原子又はアルキル基を表す。）を表す。）で表される配位子又はその対称体と $MY_n$ で表されるルイス酸（式中、 $M$ は $Cu$ 、 $Zn$ 、 $Fe$ 、 $Sc$ 、又はランタノイド元素を表し、 $Y$ はハロゲン原子、 $OAc$ 、 $OCOCF_3$ 、 $ClO_4$ 、 $SbF_6$ 、 $PF_6$ 又は $OSO_2CF_3$ を表し、 $n$ は2又は3の整数を表す。）とを混合させて得られる触媒の存在下で、下式(式2)

出証特 2005-3020029

## 【化2】



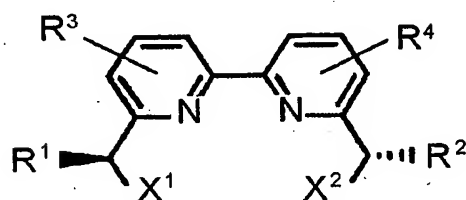
(式中、 $R^5 \sim R^7$  は水素原子、脂肪族、炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族もしくは芳香脂族炭化水素基、あるいは複素環基を表し、 $R^8$  は、それぞれ同じであっても異なってもよく、炭化水素基を表す。) で表されるケイ素エノラートとホルムアルデヒドとを反応させることから成る不斉ヒドロキシメチル化合物の製法である。

【発明を実施するための最良の形態】

## 【0007】

本発明で用いる触媒は下記構造

## 【化1】



の配位子と  $MY_n$  で表されるルイス酸とを混合させて得られる。

## 【0008】

$R^1$  及び  $R^2$  は、水素原子、アルキル基又はアリール基、好ましくはアルキル基又はアリール基を表す。これらはそれぞれ同じであっても異なってもよいが、好ましくは同一である。 $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方は嵩高いこと、具体的には炭素数が3以上であることを要する。

$R^3$  及び  $R^4$  は水素原子又は炭素数1~4のアルキル基若しくはアルコキシ基、好ましくは水素原子を表す。これらはそれぞれ同じであっても異なってもよいが、好ましくは同一である。

## 【0009】

$X^1$  及び  $X^2$  は  $-OH$ 、 $-SH$ 、又は  $-NHR^9$  を、好ましくは  $-OH$  を表す。 $R^9$  は水素原子又はアルキル基、好ましくは水素原子を表し、アルキル基の炭素数は好ましくは1~3である。

MはCu(2価)、Zn(2価)、Fe(2又は3価)、Sc(3価)又はランタノイド元素( ${}^57La \sim {}^{71}Lu$ )(3価)、好ましくはScを表す。

nはMの原子価に相当する整数であり、2又は3を表す。

Yはハロゲン原子、OAc、OCOCF<sub>3</sub>、ClO<sub>4</sub>、SbF<sub>6</sub>、PF<sub>6</sub>又はOSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>(OTf)、好ましくはOTfを表す。

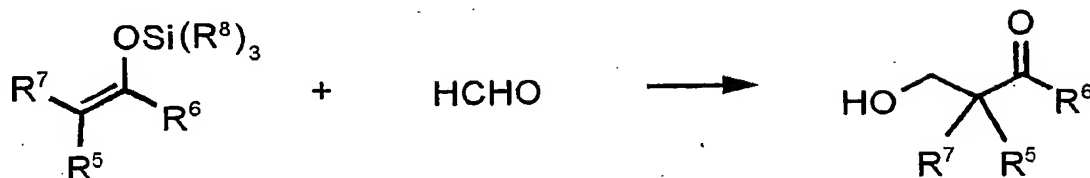
## 【0010】

この配位子と  $MY_n$  で表されるルイス酸とを溶媒中で混合すると、 $M^{n+}$  が配位子に配位し、触媒を形成する。この溶媒としてH<sub>2</sub>O-DME、H<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>CN、H<sub>2</sub>O-THF、H<sub>2</sub>O-1,4-ジオキサン、H<sub>2</sub>O-EtOH、H<sub>2</sub>O-MeOH、H<sub>2</sub>O-i-PrOH、水等が挙げられる。溶媒中の各濃度は0.01~0.1mol/l程度が好ましい。

## 【0011】

本発明においては、この触媒を下記のホルムアルデヒドとケイ素エノラートとの不斉ヒドロキシメチル化反応に用いる。

## 【化 3】



R<sup>5</sup> ~ R<sup>7</sup> は水素原子、脂肪族、炭化水素基、単環又は多環の脂環式炭化水素基、単環又は多環の芳香族もしくは芳香脂族炭化水素基、あるいは複素環基を表し、これらは置換基を有していてもよい。この炭化水素基あるいは複素環基としては、たとえば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等のアルキル基、シクロヘキシル基、フェニル基、フェニルエチル基、フェニルビニル基、ナフチル基、フリル基、チオフェン基等が例示される。またこれらの有してもよい置換基としては、ハロゲン原子、アルコキシ基、チオエーテル基、炭化水素基等の各種のものであってよい。

R<sup>5</sup> ~ R<sup>7</sup> は好ましくは以下のとおりである。

R<sup>5</sup> は水素原子又はアルキル基を表し、R<sup>6</sup> はアルキル基、アルキルアリール基、アリール基又はスルフィドを表し、但し、R<sup>5</sup> と R<sup>6</sup> は共にその一部が芳香族環を形成していてもよい炭素及び任意にヘテロ原子、好ましくは炭素原子から成る 5 ~ 6 員環を形成してもよく、R<sup>7</sup> は水素原子、アルキル基、アルキルアリール基、又はアリール基を表す。

## 【0012】

R<sup>8</sup> は炭化水素基を表す。これらはそれぞれ同じであっても異なってもよいが、好ましくは同一である。R<sup>8</sup> は好ましくはアルキル基、より好ましくは炭素数が 1 ~ 3 のアルキル基、最も好ましくはメチル基である。

## 【0013】

この反応は、水溶液中又は水と有機溶媒との混合溶媒中において行われる。この際、水との混合溶媒として用いられる有機溶媒としては、水と容易に混ざり合う、ジメトキシエタン (DME)、テトラヒドロフラン (THF)、アセトニトリル、ジオキサン、炭素数が 4 以下のアルコール類等が挙げられるが、好ましくは DME、THF、アセトニトリル、ジオキサンが例示される。有機溶媒と水との混合比については特に限定はないが、一般的には水を 1 重量%以上、より好ましくは 5 重量%以上含む。

## 【0014】

水溶液又は混合溶媒の使用量は、適宜に考慮されるものであるが、通常は、原料物質並びに触媒の溶解に必要とされる量として、たとえばこれらの 2 ~ 50 重量倍の割合での使用が考慮される。

## 【0015】

反応液中の HCHO / ケイ素エノラートのモル比は 0.1 ~ 10、より好ましくは 0.5 ~ 2 程度である。また触媒は、反応系のモル%として 1 ~ 50 モル%、より好ましくは 5 ~ 20 モル%使用する。

反応温度は -15℃ ~ 常温、より好適には -15 ~ 0℃ の範囲である。

反応時間は、適宜定めてもよく、例えば、0.5 ~ 50 時間である。

## 【0016】

この反応により、不斉ヒドロキシメチル化合物が生成する。ee 94% 程度までのものとして、高い収率と選択性で合成される。

以下、実施例にて本発明を例証するが本発明を限定することを意図するものではない。

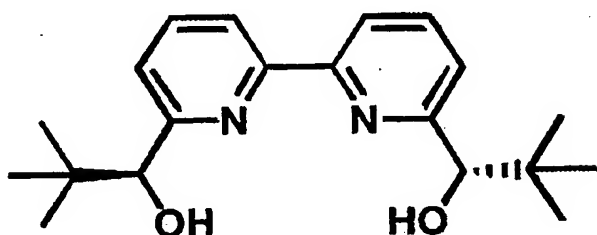
## 【実施例 1】

## 【0017】

下式の構造を有する配位子を非特許文献 3 に記載の方法により作成した。



## 【化4】



真空下200℃で1時間乾燥した $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  (9.8 mg, 0.0200 mmol) にDME (0.50 mL) を加える。この溶液に上記配位子 (7.9 mg, 0.0240 mmol) を加え、透明になるまで室温で攪拌する。−20℃まで降温した後にHCHO水溶液 (85.8 mg, 35% w/w, 1.00 mmol) と表1に示す構造のプロピオフェノン由来のケイ素エノラート (41.3 mg, 0.200 mmol) を加える。24時間攪拌した後に飽和重曹水を加え、水層から $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で3回抽出する。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥した後、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (hexane:AcOEt = 2:1) で精製する。

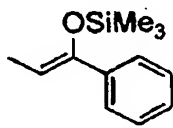
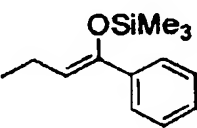
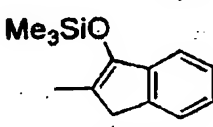
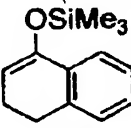
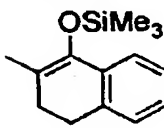
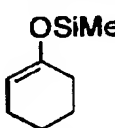
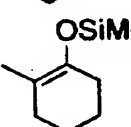
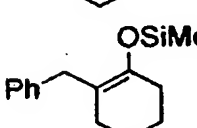
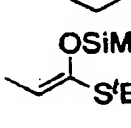
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.24 (d, 3H,  $J = 7.1$  Hz), 2.35 (brs), 3.68 (ddq, 1H,  $J = 4.3, 7.0, 7.1$ ), 3.80 (dd, 1H,  $J = 4.3, 11.1$  Hz), 3.94 (dd, 1H,  $J = 7.0, 11.1$  Hz), 7.48 (dd, 2H,  $J = 7.3, 8.5$ ), 7.58 (t, 1H,  $J = 7.3$ ), 7.97 (d, 2H,  $J = 8.5$ );  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  14.5, 42.9, 64.5, 128.4, 128.7, 133.3, 136.1, 204.4; IR (neat) 3415, 2936, 1681, 1448, 974, 704  $\text{cm}^{-1}$ ; MS  $m/z$  164 ( $\text{M}^+$ ); Anal. Calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ : C, 73.15; H, 7.37. Found: C, 72.87; H, 7.40; HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexane/i-PrOH = 19/1, flow rate = 1.0 mL/min) R isomer:  $t_r = 20.0$  min, S isomer:  $t_r = 17.2$  min.

## 【0018】

## 実施例2～9

表1に示すケイ素エノラートを表1記載の反応時間で実施例1と同様に反応を行った。実施例1～9において生成した不斉ヒドロキシメチル化合物の収率及び光学純度を表1に示す。高収率で不斉ヒドロキシメチル化合物が生成していることが分かる。

【表 1】

実施例	ケイ素エノラート	時間(h)	収率(%)	ee (%)
1		24	80	90
2		30	66	88
3		14	90	90
4		28	8	66
5		20	80	94
6		29	22	62 <sup>a)</sup>
7		20	68	91 <sup>a)</sup>
8		19	77	67
9 <sup>b)</sup>		24	31	93

a) ee was determined by HPLC analysis of its benzoate

b) HCHO (10 equiv), H<sub>2</sub>O/DME = 1/4

## 【産業上の利用可能性】

【0019】

本発明の方法により生成する不斉ヒドロキシメチル化合物は各種化学品の合成中間体等として有用である。

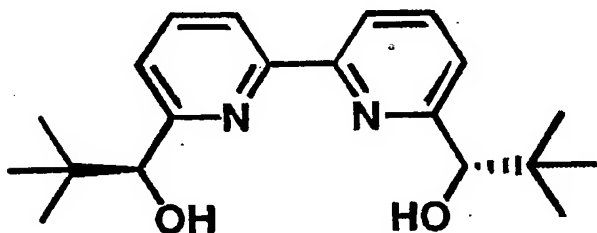
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 不斉ヒドロキシメチル化反応が高い不斉選択性で進行する触媒、及びその触媒を用いた不斉ヒドロキシメチル化化合物の製法を提供する。

【解決手段】 キラル配位子(例えば、化4)

【化4】



とスカンジウムトリフラート等とを混合させてなる触媒を用いることにより、ケイ素エノラートとホルムアルデヒドとの反応において不斉ヒドロキシメチル化化合物が高い不斉選択性で得られる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2004-023338
受付番号	50400157810
書類名	特許願
担当官	第三担当上席 0092
作成日	平成16年 2月 2日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年 1月30日

特願 2004-023338

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[503360115]

1. 変更年月日

2003年10月 1日

[変更理由]

新規登録

住 所

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

氏 名

独立行政法人 科学技術振興機構

2. 変更年月日

2004年 4月 1日

[変更理由]

名称変更

住 所

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

氏 名

独立行政法人科学技術振興機構